

University of Groningen

Synthesis and pharmacology of 4-aminopyridine derivatives

Biessels, Petrus Theodorus Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1987

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Biessels, P. T. M. (1987). *Synthesis and pharmacology of 4-aminopyridine derivatives*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Het onderzoek, dat in dit proefschrift wordt beschreven, betreft de farmacologie van 4-aminopyridine (4-AP) derivaten.

4-AP wordt, met name in de Oostblok-landen, gebruikt als antagonist van niet-depolariserende spierverslappers. Daarnaast kan deze stof mogelijk nog worden gebruikt bij een aantal andere ziekten. Op grond van dierexperimenteel onderzoek mag worden aangenomen dat deze stof effect kan hebben bij ziekten als botulisme en multiple sclerose. Humane studies met 4-AP bij M.S. gaven inderdaad enige verbetering te zien. Ook bij ziekten zoals myastenia gravis, het Eaton Lambert syndroom en de ziekte van Alzheimer werd enige verbetering waargenomen na toedienen van 4-AP. Het lijkt vreemd dat een middel kan werken bij zulke verschillende ziektebeelden. Toch zijn alle effecten het resultaat van een zelfde mechanisme, n.l. blokkade van de spanningsafhankelijke K^+ -kanalen. Door de blokkade van deze kanalen wordt de actiepotentiaal verlengd. Gevolg hiervan is een toename van de Ca^{2+} -ion instroom in het zenuwuiteinde en toename van de afgifte van neurotransmitter. Dit leidt tot een scala van farmacologische effecten.

In hoofdstuk I wordt kort ingegaan op de farmacologie van 4-AP en de mogelijke klinische toepassingen. Tevens bevat het in het kort een beschrijving van de S.A.R. van aminopyridines. Het zal duidelijk zijn, dat een verbinding met zoveel effecten veel bijwerkingen zal vertonen bij klinisch gebruik. Vooral de stimulatie van het centraal zenuwstelsel door 4-AP is een zeer hinderlijke bijwerking bij het klinisch gebruik als antagonist van spierverslappers. Doel van het onderzoek was dan ook derivaten van 4-AP te synthetiseren, die specifiek op een soort weefsel zouden werken, b.v. op de spier-zenuw overdracht of op het hart. Daarnaast wilden we een begin maken met de S.A.R. van 4-aminopyridine derivaten.

Hoofdstuk II bevat een kort overzicht van de dierexperimenten. Zoals eerder gezegd, de voornaamste hinderpaal voor klinisch gebruik van 4-AP is de stimulatie van het C.Z.S. Eerste doel van het onderzoek was dan ook derivaten van 4-AP te synthetiseren, die dit centraal stimulerende effect niet of in mindere mate zouden hebben en tenminste net zo potent als antagonist van spierverslappers zouden zijn als 4-AP.

Hoofdstuk III A beschrijft de farmacologie van twee van dergelijke

verbindingen, LF-14 en 2,4-DAP. Na een eerste screening in vitro en in vivo in de rat bleken deze twee verbindingen het gewenste profiel te hebben, n.l. geen invloed op centraal werkende narcosemiddelen, zoals ketamine en diazepam, en antagonisme van een neuromusculaire blokkade door pancuronium. Beide verbindingen waren in dit opzicht iets potenter dan 4-AP. Studies in een ander proefdier, de aap, bevestigden deze resultaten. Ook het effect van deze verbindingen op bloeddruk en hartfrequentie bleek marginaal te zijn. Een onderzoek naar de akute toxicologie van beide verbindingen gaf als uitkomst dat 2,4-DAP een grotere therapeutische breedte heeft dan LF-14. Besloten werd deze verbinding verder te ontwikkelen voor mogelijk klinisch gebruik. Daarom werd een bepalingmethode ontwikkeld voor deze stof en een kinetiek-studie in de kat uitgevoerd. De stof bleek snel door de nier te worden uitgescheiden en nauwelijks gemetaboliseerd. De farmacologie van deze verbinding werd afgerond met het aantonen dat 2,4-DAP na i.v. en i.p. injectie in aanzienlijk mindere mate in de hersenen komt dan 4-AP. Omdat 2,4-DAP mogelijk klinisch kan worden gebruikt als antagonist van spierverslappers werd tenslotte 2,4-DAP vergeleken met neostigmine en edrofonium, verbindingen die tot nu toe in de kliniek worden gebruikt als antagonist van niet-depolariserende spierverslappers. 2,4-DAP bleek minder potent dan eerder genoemde stoffen, maar bleek wel synergistisch te werken met deze stoffen.

In deel B van hoofdstuk III worden in het kort de eerste resultaten van het S.A.R. onderzoek beschreven. Het blijkt dat de aminogroep een positieve invloed heeft op de activiteit van aminopyridines, zowel als antagonist van spierverslappers, maar ook wat het direct effect op skeletspier of zenuw betreft, maar dat alle andere substituenten de activiteit van 4-AP verminderen, vooral als dat elektronen-zuigende groepen zijn. Invoer van grote groepen op de 2-plaats van de ring lijken totaal anders-werkende verbindingen te geven, Na^+ -kanaal blokkers i.p.v. K^+ -kanaal blokkers.

Voorlopige konklusie van dit onderzoek is dan ook dat het moeilijk zal zijn derivaten van 4-AP te synthetiseren, die een meer specifieke en potente werking hebben op een soort weefsel. De gevonden verbinding 2,4-DAP zou 4-AP kunnen vervangen in die klinische situaties waarin juist het perifere effect van 4-AP van belang is.

55.054
1987